

Immunmodulerende behandling av inflammatorisk tarmsykdom ved Aker universitetssykehus

Prosjektoppgave
Embetsstudiet i medisin
Universitetet i Oslo



Av:
Lars Henrik Tombre
Kull H02
11. semester høsten -07

Veileder:
Avd. overlege dr med Jørgen Jahnsen
Medisinsk avdeling
Aker universitetssykehus

1 Abstract.....	3
2 Innledning.....	3
2.1 Inflammatorisk tarmsykdom.....	3
2.1.1 Ulcerøs kolitt.....	4
2.1.2 Crohns sykdom.....	5
2.2 Behandling.....	5
2.2.1 Medisinsk behandling.....	6
2.2.2 Kirurgisk behandling.....	8
2.2.3 Diett.....	8
3 Metoder	9
3.1 Inkluderte pasienter.....	9
3.2 Innhenting av data og databehandling.....	9
3.3 Utvelgelseskriterier for behandling.....	9
3.4 Infusjonsprosedyre ved Aker universitetssykehus.....	10
3.5 Behandlingsregimer.....	10
3.6 Vurdering av sykdomsaktivitet.....	10
4 Resultater.....	11
4.1 Demografi.....	11
4.1.1 Ulcerøs kolitt.....	11
4.1.2 Crohns sykdom.....	11
4.2 Behandling.....	12
4.2.1 Ulcerøs kolitt.....	12
4.2.2 Crohns sykdom.....	12
4.3 Bivirkninger.....	12
4.3.1 Ulcerøs kolitt.....	12
4.3.2 Crohns sykdom.....	13
4.4 Effekt.....	13
4.4.1 Ulcerøs kolitt.....	13
4.4.2 Crohns sykdom.....	15
5 Diskusjon.....	16
5.1 Metoder.....	16
5.2 Resultater.....	17
5.2.1 Demografi.....	18
5.2.2 Behandling.....	18
5.2.3 Bivirkninger.....	18
5.2.4 Effekt.....	19
5.3 Konklusjon og forslag til videre undersøkelser.....	19
6 Litteraturhenvisninger.....	20

1 Abstract

The aim of this study is to evaluate the effect of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) antibody treatment for patients with inflammatory bowel disease (IBD). 108 consecutive patients with IBD (19 with ulcerative colitis (UC) and 89 with Crohn's disease (CD)) treated with infusions of infliximab at Aker University Hospital were included. Treatment regimes were either "on demand" infusions or maintenance therapy. Response to treatment has been evaluated on the basis of endoscopic findings and biopsies, laboratory values and clinical evaluation of patient condition. Additionally, all adverse events have been described.

Based on clinical evaluation, 10 patients with UC (53%) experienced good response, 4 (21%) had some response while 5 patients (26%) did not respond. For CD the corresponding numbers were 60 (67%), 15 (17%) and 14 (16%). Mean change in CRP from 0 to 2 weeks was -14,3 ($p=0,024$) (UC) and -18,9 ($p<0,001$) (CD). Calprotectin values were classified into groups containing normal, slightly elevated, moderately elevated and severely elevated values. This classification yielded for UC at 0 weeks 0, 0, 3 and 13 patients in corresponding groups, and at 6 months 3, 1, 2 and 2 ($p=0,024$). Correspondingly for CD; at 0 weeks 0, 5, 22, 38 and at 6 months 10, 12, 11 and 13 ($p<0,001$). 20 patients (19%) experienced adverse events possibly related to infliximab treatment.

Based on this study, infliximab is an effective treatment for moderate to severe IBD. Patients generally tolerate the treatment well with few severe adverse reactions.

2 Innledning

Behandling med biologiske legemidler utviklet for målrettet hemming av inflammasjons-mediatorer, har nå pågått i Norge i ca 10 år. Pasientgruppen som mottar slik behandling øker, og den samfunnsmedisinske kostnaden øker med den.

Mange forskjellige kjemokiner og cytokiner har betydning for den inflammatoriske prosess, og TNF- α som er et proinflammatorisk cytokin synes å ha en meget sentral og viktig rolle ved flere inflammatoriske sykdommer. Det er fire TNF- α -hemmende medikamenter tilgjengelig: infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) og certolizumab pegol (Cimzia®) som alle virker på TNF- α gjennom ulike mekanismer. Inntil sommeren 2007 var det kun infliximab som var godkjent for behandling av inflammatoriske tarmsykdommer i Norge.

Denne oppgaven har som målsetting å vurdere effekten av behandling med infliximab på pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (eng.: inflammatory bowel disease – forkortes IBD) basert på et pasientmateriale fra Aker universitetssykehus.

2.1 Inflammatorisk tarmsykdom

IBD omfatter i hovedsak ulcerøs kolitt (eng.: ulcerative colitis – forkortes UC) og Crohns sykdom (eng. Crohn's disease – forkortes CD). UC og CD debuterer gjerne i alderen 15-35 år og er blant de mer vanlige kroniske sykdommer hos unge voksne. Mange får forringet livskvalitet og arbeidsevnen påvirkes. I løpet av de første 5 årene etter at diagnosen er etablert har 1 av 10 pasienter søkt eller fått tildelt uføretrygd. Det er ingen kjønnsforskjell i insidens

for UC, mens CD inntreffer noe hyppigere blant kvinner enn menn. Epidemiologiske studier har visst at IBD er vanligst i nordlige land som USA og de skandinaviske landene [1,2]. I Norge er det ca 0,5 % av befolkningen som har IBD.

De vanligste plagene pasientene blir utsatt for er magesmerter, diaré, vekttap og blødning fra tarm samt generell sykdomsfølelse og redusert allmenntilstand. Sykdommene er kroniske, og sykdomsforløpet er for begge undergruppene ofte svingende med remisjonsperioder og forverringer. I tillegg er både CD og UC assosiert med ekstraintestinale manifestasjoner som er tilstander relatert til IBD, men som affiserer andre organsystemer enn mage/tarm¹. Det vanligste er symptomer fra ledd, øye og hud.

Diagnosen inflammatorisk tarmsykdom stilles nesten alltid ved hjelp av endoskopisk undersøkelse av mage-tarm kanalen. Ved koloskopi kan slimhinnen i tykktarmen og nederste del av tynntarmen inspiseres, og det kan samtidig tas biopsier som kan understøtte diagnosen. Det er viktig at pasienten får korrekt diagnose da optimal behandling er ulik for UC og CD. Differensialdiagnoser kan deles i infeksios sykdom (for eksempel bakterielle kolitter) og ikke-infeksios sykdom (for eksempel medikamentbetinget slimhinneskade, divertikkelsykdom og iskemisk kolitt).

Årsaken til IBD er ikke kjent, men man vet den inneholder en arvelig komponent som ved familiestudier har vist seg å være sterkere for CD enn for UC [3]. I tillegg har flere genloci nå blitt identifisert som er sikkert relatert til utvikling av sykdom [4]. En hypotese er at hos genetisk predisponerte individer vil en kombinasjon av eksogene faktorer (som infeksiose agens, normal tarmflora, annen antigenbelastning) samt verts faktorer (som tarmepitelfunksjon, vaskularitet, nevronal aktivitet) sammen gi en kronisk dysregulert inflammatorisk aktivitet [5].

2.1.1 Ulcerøs kolitt

Ved UC er inflammasjonen begrenset til tykktarmens slimhinne. Sykdommen affiserer nesten uten unntak rektum og i varierende grad kolon i proksimal retning. Man snakker om ulcerøs proktitt når kun rektum er affisert og videre om distal-, venstresidig- og totalkolitt avhengig av hvilke avsnitt av kolon som er affisert. På diagnosetidspunktet har ca 40% av pasientene sykdom begrenset til rektum og sigmoideum, ca 30% har inflammasjon opp til venstre kolonfleksur, og ca 30% har totalkolitt. Denne fordelingen vil endre seg noe over tid slik at etter noen års sykdomsforløp vil en større andel pasienter ha en mer utbredt sykdom.

Det typiske endoskopiske bildet ved mild sykdomsaffeksjon er kontinuerlig og diffust utbredt, grunn inflammasjon med erytematøs tarmmukosa, granulert overflate og manglende kartegning. I mer alvorlige tilfeller kan slimhinnen være hemorhagisk, ødematøs og ulcerert. Biopsi viser affeksjon av mukosa og overfladisk submukosa, men de dypere lag av tarmveggen er ikke affisert. Et viktig diagnostisk funn ved histologisk undersøkelse er endret kryptarkitektur med kryptabscesser [5].

¹ Ekstraintestinale manifestasjoner kan deles i 4:

- 1) Tilstander med klinisk forløp som er knyttet til aktiviteten i grunnsykdommen (for eksempel migrerende polyartritt, erytema nodosum og pyoderma gangrenosum).
- 2) Tilstander som er assosiert med IBD, men som ikke avhenger av IBD-aktivitet (for eksempel ankyloserende spondylitt, uveitt og primær skleroserende kolangitt).
- 3) Tilstander som er konsekvens av endret tarmfysiologi (for eksempel mangeltilstander og nyrestein).
- 4) Tilstander som er relatert til generell inflammasjon (for eksempel tromboembolisme, beintap og osteoporose).

De vanligste symptomene ved UC er diaré, blod og puss per rektum og følelse av inkomplett tømming. Noen pasienter er også plaget med magesmerter. Vekttap og feber kan forekomme. Som regel er symptombildet mer alvorlig ved utbredt sykdom. Alvorlige komplikasjoner til UC forekommer sjelden. Massiv blødning samt toksisk megakolon med dilatert tarm og tapt haustrering kan skje og medfører stor risiko for perforasjon. Langvarig sykdom (mer enn 10-15 år) er forbundet med en økt risiko for koloncancer hos pasienter med totalkolitt.

2.1.2 Crohns sykdom

CD kan affisere hele fordøyelseskanalen fra munnhule til rektum. På diagnosetidspunktet er det ca 20-25% av pasientene som har ren tynntarmssykdom, 35-40 % har ileokolisk sykdom, 35-40% har ren tykktarmssykdom og kun 3-5 % har affeksjon av tarmavsnitt mer proksimalt enn ileum.

Endoskopiske funn ved mild CD er after eller overfladiske ulcerasjoner, mens aktiv sykdom kan utvise fokal inflammasjon, fistler samt fibrotiske og strikturerende tarmsegmenter. Ved biopsi finner man ikke-kaseerende granulomer, transmural inflammasjon, fissurer og fistler samt mellomliggende friske "skip"-områder.

To viktige endoskopiske ulikheter mellom UC og CD blir dermed:

- UC er begrenset til overfladisk mukosa, CD er en transmural prosess.
- UC har endoskopisk og histologisk kontinuerlig affeksjon fra distalt i proksimal retning, CD er segmental med friske "skip"-områder mellom områder med sykt tarmvev.

Symptomer speiler sykdomsforløp samt sykdomslokalisering. CD er en transmural sykdom og utvikler seg over tid i én av to retninger; strikturerende og obstruerende eller penetrerende og fistulerende, og kan gi opphav til et omfattende sykdomsbilde [5]. Siden terminale ileum er det vanligste affiserte område, presenterer mange pasienter initialt med tilbakevendende smerter i nedre høyre kvadrant samt diaré. Smertene er kolikkaktige, avføring gir lindring. Malabsorpsjon, vekttap og anoreksi ledsager ofte. Fistler dannes ved alvorlig inflammasjon med etterfølgende veggfortynning og perforasjon og forbinder ulike tarmsegment eller tarm med et annet organ². Sykdom i terminale ileum kan gi megaloblastisk anemi grunnet manglende opptak av vitamin B12.

Et klassifiseringssystem basert på alder ved diagnose (over/under 40 år), utbredelse (kolitt/ileokolitt/ileitt/øvre GI) og sykdomstype (ikke-strikturerende ikke-penetrerende/strikturerende/penetrerende)(Wien-klassifiseringen) er utviklet for å karakterisere CD i undergrupper relevant for sykdomsforløp [6].

2.2 Behandling

Behandling av IBD innebærer ofte bruk av en rekke forskjellige medikamenter og kirurgi. En omlegging av kosten, kosttilskudd og visse dietter kan hos enkelte pasienter være hensiktsmessig og nødvendig.

² Urinblære og hud er de vanligste.

2.2.1 Medisinsk behandling

Ved IBD har man i hovedsak to ulike behandlingssituasjoner. Ved aktiv sykdom må det gis behandling som demper inflammasjonen og bringer den til opphør. Ettersom sykdommen har et kronisk tilbakevendende forløp, er det ofte aktuelt å gi behandling som forebygger tilbakefall, dvs. forhindrer at inflammasjonen blusser opp igjen, såkalt vedlikeholdsbehandling.

I det følgende gis en kort oversikt over de medikamenter vi i dag har til rådighet i behandlingen.

Mesalazin-preparater³

Denne medikamentgruppen har vært vanligste behandling ved mild til moderat UC og CD i en årrekke. Aminosalisylater påvirker prostaglandiner i slimhinnen og hemmer deler av arakidonsyremetabolismen og dermed dannelsen og frigjøringen av pro-inflammatoriske mediatorer som IL-1 og TNF- α . I tillegg hemmes virkning av den proinflammatoriske transkripsjonsfaktoren NF- κ B. Den eksakte virkningsmekanisme har imidlertid ikke blitt fastlagt. Mesalazin kan brukes både til å indusere remisjon og som vedlikeholdsbehandling ved UC, men effekten ved CD er meget kontroversiell [7]. Dette gjelder både ved aktiv sykdom og som vedlikeholdsbehandling. Vanligste bivirkninger av mesalazin-preparater er diaré og kvalme.

Steroider (kortikosteroider)

Steroider brukes for induksjon av remisjon av moderat til alvorlig UC og CD. Full virkning oppnås vanligvis innen 1-2 uker. En kjent virkningsmåte er at kortikosteroidene først bindes til intracellulære reseptorer i cytoplasma, deretter går steroid-reseptorkomplekset inn i cellekjernen og bindes til promoterområder i målgener for således å påvirke transkripsjon. Steroid-reseptorkomplekset kan i tillegg påvirke signaloverføring i cytosol, dette gir potensielt raskere virkning enn transkripsjonsmodifisering. Kortikosteroider ved kronisk inflammasjon gir virkning via redusert aktivitet av mononukleære celler, redusert angiogenese og redusert fibrose [8].

Steroider skal ikke brukes til langtidsbehandling ved IBD grunnet deres omfattende og i stor grad doseavhengige bivirkningsprofil ved systemisk behandling. I tillegg er det ingen dokumentasjon for at steroider kan forebygge tilbakefall av sykdom. Det har blitt utviklet preparatvarianter som skal redusere systemisk steroideffekt og gi mer konsentrert lokal effekt.

Antibiotika og probiotika

Antibiotika har liten rolle ved IBD. Et unntak er metronidazol som kan brukes ved CD (ved aktiv sykdom, fistler eller perianal sykdom) samt ved pouchitt hos opererte UC pasienter. Behandling kan pågå over måneder. Vanlige bivirkninger er kvalme og metallsmak, og pasienter kan utvikle en perifer polyneuropati. Ciproxin benyttes i økende grad i behandlingen av perianalsykdom ved CD og ved pouchitter.

Probiotikabehandling der man tilsetter en bakteriekultur for å oppnå en ønsket effekt har inntil videre kun eksperimentell interesse [7].

Immunhemmende medikamenter

³ 5-aminosalisytsyre (mesalamin). 5-ASA tas ubehandlet opp i øvre gastrointestinaltraktus. For å sikre opptak der man ønsker effekt, finnes ulike preparatformer. Sulfasalazine har bundet sulfagruppe, denne bindingen brytes av bakterier i kolon og 5-ASA tas opp der. Andre varianter som har blitt utviklet er prodrugs samt sakte frigjøring, disse kan gi virkning fra proksimale tynntarm og videre ned tarmtraktus.

Flere ulike immunhemmende medikamenter brukes i behandling av IBD. Azathioprin og 6-mercaptopurin metaboliseres til samme aktive komponent og virker ved å hemme celleproliferasjon. Medikamentene vedlikeholder remisjon for både UC og CD, forsinker sykdomsutvikling ved CD etter reseksjon samt er effektiv behandling ved fistulerende CD. Klinisk respons oppnås ofte først etter uker til måneder med behandling [7]. Medikamentene brukes også som adjuvant terapi ved immunmodulerende behandling. Methotrexate inhiberer dihydrofolat reduktase og medfører dermed inhibert DNA-syntese og påfølgende celledød. Medikamentet kan brukes til å indusere og vedlikeholde remisjon ved CD. Grunnet alvorlige bivirkninger med benmargsuppresjon, øket infeksjonsrisiko, organaffeksjon (lever, pankreas) og risiko for malign transformasjon, er disse preparatene⁴ ikke førstevalg.

Biologiske medikamenter (immunmodulerende behandling)

Økende forståelse av patogenesen og patofysiologien ved IBD har gjort det mulig med mer målrettet behandling. Det er utviklet biologiske legemidler som blokkerer spesifikke molekyllære trinn som antas å være viktige i sykdomsutviklingen. TNF- α er et proinflammatorisk cytokin som etter å ha blitt frigjort fra immunceller⁵ overfører signaler til andre celler og er involvert i apoptose, metabolisme, inflammasjon, trombose og fibrinolyse. TNF- α ble tidlig identifisert som en viktig mediator i inflammasjonsprosessen ved IBD da det har egenskaper som rekruttering av immunceller til lokalt inflammet vev, indusering av ødem, aktivering av koagulasjonssystem samt indusering av granulomdannelse [9].

Når immunrespons er satt i gang ved IBD, vil den vedvare grunnet T-celle aktivering⁶. Total immunrespons i vevet er konsekvens av en sekvensiell kaskade med frigjøring av inflammasjonsmediatorer hvor hvert av trinnene i kaskaden er et potensielt mål for medikamentell terapi [5].

Infliximab (Remicade®) er et kimerisk monoklonalt IgG1 antistoff mot TNF- α . Det er sammensatt av murine og humane komponenter og det binder både fritt og membranbundet TNF- α . Infliximab virker trolig ved både å nøytralisere TNF- α direkte i en antistoff/antigen-reaksjon samt ved å indusere apoptose (programmert celledød) av aktiverte lymfocytter som er ansvarlige for å vedlikeholde immunresponsen inkludert TNF- α -frigjøring [10]. I Norge er infliximab godkjent for behandling av moderat til alvorlig CD og UC⁷.

Ved langtidsbehandling eller ved reinfusjon etter behandlingsopphold kan effekten være redusert grunnet dannelse av antistoffer mot infliximab. Denne antistoffdannelsen skjer tidlig i behandlingsforløpet, og kan forhindres ved samtidig behandling med azathioprin, 6-mercaptopurin eller methotrexat det første halve året etter oppstart. Deretter gir monoterapi med infliximab like gode resultater [11].

En retrospektiv undersøkelse ved Mayo-klinikken på 500 påfølgende pasienter behandlet med infliximab for CD konkluderte med at infliximab vanligvis tolereres godt på kort og lang sikt, men at opportunistiske infeksjoner, serumsykdom, sepsis og autoimmune tilstander kan inntreffe. I alt ble det rapportert 43 (9%) pasienter hadde alvorlige reaksjoner under behandlingsperioden, og 30 (6%) av disse var relatert til infliximab. Studien rapporterte 10

⁴ Også andre immunsuppressiva er i bruk: cyclosporin, takrolimus.

⁵ Viktigste kilder er monocytter, makrofager og T-lymfocytter.

⁶ Hovedsakelig mediert av T-hjelpercelle 1 for CD og T-hjelpercelle 2 for UC. Forskjellige subgrupper av T-hjelperceller er dermed vesentlige for UC og CD. Dette kan medføre at immunmodulerende behandling har ulik effekt ved sykdommene [7].

⁷ I tillegg til revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt og psoriasis

dødsfall blant pasientene, 5 av disse kan kanskje relateres til bruk av infliximab. 3 pasienter utviklet malign sykdom mulig relatert til behandlingen [12].

Adalimumab (Humira®) er et rekombinant humant monoklonalt antistoff av typen IgG1 rettet mot TNF- α . Adalimumab har god effekt ved behandling av Crohns sykdom og ble i juli 2007 godkjent for denne indikasjonen i Norge. Medikamentet administreres som subkutan injeksjon.

Certolizumab pegol (CDP870/Cimzia®) er Fab-fragmentet av humanisert antistoff mot TNF- α bundet til polyethelen glycol (PEG). Certolizumab pegol administreres også som subkutan injeksjon og studier har vist god effekt ved behandling av Crohns sykdom.

Etanerecept (Enbrel®) er et humant TNF-reseptorfusjonsprotein bygget opp av Fc-delen av IgG1 som er koblet til den ekstracellulære delen av TNF reseptor-2. Medikamentet har ingen effekt ved inflammatorisk tarmsykdom, men brukes i dag som behandling ved revmatoid artritt og psoriasis.

2.2.2 Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling ved IBD kan være nødvendig når det oppstår komplikasjoner eller når det ikke er mulig å oppnå tilfredsstillende sykdomskontroll med medisinsk behandling. Denne oppgaven fokuserer på ikke-kirurgiske behandlingsmuligheter, og kirurgi vil ikke bli nærmere omtalt.

2.2.3 Diett

IBD påvirker fordøyelsessystemet og opptak av næring. Det er derfor ikke unaturlig at mange pasienter ser en direkte sammenheng mellom sykdomsaktivitet og kostvalg både ved sykdomsforverring og ved gode perioder. Teoretisk kan kosthold påvirke sykdomsforløpet på flere ulike måter [13]:

- Feilernæring er vanlig av flere årsaker⁸. Konsekvensene av feilernæring er spesielt alvorlige for barn og ungdommer som kan utvikle redusert vekst samt forsinket kjønnsmodning hvis ernæringssituasjonen ikke blir korrigert.
- Noen matvarer kan virke som symptominduserende antigener. Pasienter føler ofte dette selv, og pasienterfaringen danner grunnlag for individuelle eksklusjonsdietter som har blitt vist å kunne ha nytte for et fåtall pasienter [14].
- Diettvaner i et samfunn kan være assosiert med lav forekomst av IBD.

Av systematiske undersøkelser relatert til kost finnes mest data på bruk av elementaldiett. Elementaldietten er konstruert for å redusere antigenbelastning av gastrointestinaltraktus ved å innta enkle aminosyrer i stedet for sammensatte proteiner. Denne dietten har vist seg å ha tilsvarende effekt som steroider for induksjon av remisjon [15]. Dietten er ikke egnet for langtidsbehandling da manglende compliance vanligvis inntreffer raskt⁹. Inntak av ω -3 fettsyrer har i én undersøkelse blitt vist å ha positiv effekt for sykdomsforløpet hos pasienter med CD [16].

⁸ Anoreksi, katabolisme, omfattende involvering av tynntarm/tynntarmsreseksjon, øket tap, fistler, medisinsk behandling, diettrestriksjoner.

⁹ Elementaldiett er lite fristende både estetisk og smaksmessig, og pasientens entusiasme sviner raskt ved bortfall av symptomer.

Generelt er det enkle rådet pasienter med IBD nå får at de bør følge en næringsrik diett samt unngå matvarer som synes å forverre symptomer¹⁰ [17]. Likevel har flere pasienter omfattende og rigide diettregimer som del av totalt behandlingsopplegg.

3 Metoder

Studien er en kvalitetskontroll av behandling med infliximab ved Aker universitetssykehus. Denne behandlingen har pågått siden 1999. Godkjenning og tillatelse til å innhente og registrere nødvendige pasientopplysninger er blitt gitt av personvernombudet.

3.1 Inkluderte pasienter

Studien baserer seg på et pasientmateriale fra medisinsk avdeling ved Aker universitetssykehus. Alle pasienter som har blitt behandlet med infliximab grunnet IBD ved sykehuset og som har fått sin første infusjonsbehandling før 01.01.07, har blitt inkludert. Totalt utgjør dette et materiale på 108 pasienter fordelt på 19 med UC og 89 med CD.

Initialt var prosedyren ved sykehuset at samtlige pasienter som fikk behandling med infliximab, ble registrert med bakgrunnsinformasjon samt et skjema med behandlingsdata for hver infusjonsbehandling. Denne registreringen ble avsluttet etter ca 20 pasienter. De resterende pasientene i studien har blitt identifisert ved hjelp av registrert diagnose (for infliximab-behandling er ICD-10 diagnose Z 51.2 Annen cytostatikabehandling) samt gjennomgang av utskrifter av alle innleggelser og innleggelsesårsaker ved behandlende post.

3.2 Innhenting av data og databehandling

Etter at pasientene inkludert i studien har blitt identifisert, har informasjon til undersøkelsen blitt hentet fra tre kilder. De to viktigste er pasientens papirjournal samt elektronisk journal der denne eksisterer. I tillegg ble behandlingsregisteret (jfr. 3.1) benyttet for de første 20 pasientene.

Før selve innhenting startet, ble det opprettet en pasientdatabase i programmet FileMaker. Dataene i denne kan grovt deles i fire: demografi, behandling, bivirkninger samt effekt. All behandling er foretatt før datainnhenting. Dette har gjort at det ikke har vært mulig å fylle ut alle feltene i databasen for alle pasienter da informasjonen ikke har vært tilgjengelig i kildene.

Etter ferdigstillelse av databasen ble dataene eksportert og opptelling og statistiske beregninger foretatt i SPSS.

3.3 Utvelgelseskriterier for behandling

Infliximab for behandling av IBD ble først godkjent i Norge for CD og deretter for UC. Dette reflekteres i studiematerialet der første behandling av en pasient med CD ble gitt 24.06.99, mens første behandling av en pasient med UC ble gitt 03.10.01.

¹⁰ Dette er et råd som også personer uten IBD kan ha nytte av.

Menneskets immunsystem synes å behøve TNF- α for å drepe intracellulære patogener som *mycobacterium tuberculosis* [11]. Før første infusjon blir det derfor tatt et røntgenbilde av lunger for å utelukke lungetuberkulose. Det siste året har alle pasienter også blitt undersøkt med Mantoux-test. Ingen pasienter som har vært vurdert for behandling med infliximab ved Aker universitetssykehus har blitt ekskludert grunnet risiko for tuberkuloseutvikling.

Indikasjoner for behandling med infliximab ved CD er enten aktiv sykdom eller fistler som ikke lar seg effektivt behandle på annen måte. Aktiv sykdom er her sett på som en kombinasjon av det kliniske bilde samt funn ved undersøkelser (endoskopi, FeCal-test, blodprøver og/eller røntgenundersøkelser) og respons/manglende respons på annen behandling. Det er ingen absolutte behandlingskrav med henhold på skåring for sykdomsaktivitet (for eksempel som definert i Crohn's Disease Activity Index [18]). For UC er eneste behandlingsindikasjon aktiv sykdom hos pasienter hvor annen behandling har sviktet.

3.4 Infusjonsprosedyre ved Aker universitetssykehus

Pasientene legges inn for behandling på medisinsk dagpost. De fleste pasientene kommer da fra hjemmet, men noen er inneliggende på annen post. Det bestilles standard pakke med blodprøver; blodtrykk, puls og temperatur måles. Eventuell interkurrent sykdom må vurderes før det avgjøres om behandling skal gis eller ikke.

Før igangsetting er vanlig forbehandling Solu-Cortef 100-200 mg i.v. Ytterligere forbehandling (antihistaminer) gis hvis risikovurdering tilsier dette, for eksempel ved reinfusjon etter tidligere infusjonsreaksjon eller etter lengre pause (>9 måneder) i behandlingen.

Standard dosering med infliximab er 5 mg/kg kroppsvekt i 250 ml fysiologisk saltvann infundert med gradvis økende hastighet over minimum to timer. Pasienten observeres deretter en tid etter infusjonen før utskrivelse.

3.5 Behandlingsregimer

De fleste pasientene har fått episodisk behandling. Det vil si at hvis det har vært en klar effekt etter en eller i noen tilfeller to infusjoner er det blitt gitt ytterligere infusjoner ved klinisk tilbakefall. Hvis indikasjonen har vært fistulerende sykdom er det blitt gitt induksjonsbehandling med infusjon etter 0, 2 og 6 uker og dernest har man avventet behandlingsresponsen. I den siste tid av studieperioden har alle pasientene fått en induksjonsbehandling med tre infusjoner (uke 0, 2 og 6) og hvis klar effekt fortsatt med ny infusjon hver 8 uke på ubestemt tid [19]. Noen pasienter har måttet øke dosen fra 5 til 10 mg/kg kroppsvekt eller forkorte behandlingsintervallene for å opprettholde eller gjenvinne effekt.

3.6 Vurdering av sykdomsaktivitet

Opgavens intensjon er å vurdere behandlingseffekten av infliximab ved IBD. Ideelt sett gjøres dette best ved å komme frem til objektive målinger som er direkte relatert til aktuell sykdomsaktivitet og som ikke kan være resultat av annen samtidig sykdomsaktivitet. Hvis man har slike målinger, kan disse direkte brukes som effektmål ved å sammenligne verdier fra før oppstart og under behandling.

For IBD er det utviklet standardiserte vurderingsskjemaer for sykdomsaktivitet som tar hensyn til både kliniske parametre og labprøver. Disse er ikke benyttet i denne oppgaven.

Den undersøkelsen som gir best objektiv informasjon om sykdomsaktivitet ved IBD er endoskopisk inspeksjon av tarmslimhinnen med biopsiering.

Alle pasienter som har fått behandling med infliximab er blitt oppfordret til å sende inn avføringsprøver før behandlingsstart og med regelmessig mellomrom under behandlingen. Avføringsprøvene er blitt undersøkt for proteinet calprotectin (FeCal-test) [20]. Calprotectin finnes i hovedsak i nøytrofile granulocytter, og mengden i fæces vil øke ved lokal inflammasjon i tarmveggen. Dette er en mer sensitiv og spesifikk undersøkelse enn blodprøveanalyser, men calprotectin-verdien vil øke ved tarminflammasjon uavhengig av etiologi. Disse prøvene er sendt til eksterne laboratorier, og prøvesvar er ikke registrert i elektronisk pasientjournal. Det er hentet inn verdier for 6 ulike tidspunkt; ved 0, 2, 4, 8, 12 uker og 6 mnd. FeCal-verdiene har blitt inndelt i fire grupper: normal, lett forhøyet, moderat forhøyet og sterkt forhøyet.

Det er også innhentet laboratorieverdier for Hb, CRP, albumin, trombocytter. Disse blodprøvene inngår i standard blodprøvesett som blir tatt i forbindelse med hver enkelt infusjon med infliximab. Verdiene fra to tidspunkter er inkludert; ved 0 og 2 uker.

4 Resultater

UC og CD framstilles separat.

4.1 Demografi

Bakgrunnsinformasjon for pasienter som har fått infliximab-behandling.

4.1.1 Ulcerøs kolitt

Tabell 1 Demografiske data UC

Antall pasienter	19
Kvinne/mann ratio	10 (53%) / 9 (47%)
Alder ved diagnose, median (spredning), år	28 (11 – 48)
Alder ved første infusjon, median (spredning), år	35 (18 – 50)
Sykdomsvarighet, median (spredning), år	2 (0 – 36)
Distal kolitt	4 (21%)
Venstresidig	3 (16%)
Totalkolitt	12 (63%)

4.1.2 Crohns sykdom

Tabell 2 Demografiske data CD

Antall pasienter	89
Kvinne/mann ratio	41 (46%) / 48 (54%)
Alder ved diagnose, median (spredning), år	23 (7 – 74)

Alder ved første infusjon, median (spredning), år	32 (14 – 77))
Sykdomsvarighet, median (spredning), år	5 (0 – 40))

Tabell 3 Wien-klassifisering

Alder ved diagnose (under 40 år/over 40 år)	80 (90%) / 9 (10%)
Utbredelse (kolitt/ileokolitt/ileitt/øvre GI)	25 (28%) / 6 (7%) / 55 (62%) / 3 (3%)
Sykdomstype (ikke strikturerende-ikke penetrerende/strikturerende/penetrerende)	25 (28%) / 23 (26%) / 41 (46%)

4.2 Behandling

Det er laget oversikt over behandlingsindikasjon, behandlingsregime og antall infusjoner.

4.2.1 Ulcerøs kolitt

Alle pasienter med UC som har blitt behandlet med infliximab har som indikasjon aktiv sykdom.

Tabell 4 Behandlingsdata UC

Behandlingsregime	Episodisk	Kontinuerlig
Antall pasienter	11 (58%)	8 (42%)
Antall infusjoner, median (spredning)	2 (1 – 5)	4,5 (2 – 6)

4.2.2 Crohns sykdom

Tabell 5 Behandlingsdata CD

Behandlingsindikasjon	Aktiv luminal sykdom	Fistel
Antall pasienter	68 (76%)	21 (24%)
Antall infusjoner, median (spredning)	5 (1 – 45)	5 (2 – 24)
Behandlingsregime	Episodisk	Kontinuerlig
Antall pasienter	51 (57%)	38 (43%)
Antall infusjoner, median (spredning)	3 (1 – 26)	6 (2 – 45)

4.3 Bivirkninger

Alle rapporterte sikre og mulige bivirkninger er inkludert. Dette gjelder både straksreaksjoner og senreaksjoner.

4.3.1 Ulcerøs kolitt

Tabell 6 Bivirkninger UC

	Ja eller mulig	Nei
Bivirkning, antall pasienter	3 (16%)	16 (84%)

Infusjonsreaksjon, antall pasienter	0 (0%)	19 (100%)
Senreaksjon, antall pasienter	3 (16%)	16 (84%)

Bivirkninger forbundet med UC har vært ikke-spesifikke. Det har ikke vært ett tilfelle med straksreaksjon. Symptomer ved senreaksjon har vært feber og frostanfall, leddsmerter og hevelse samt kløe.

4.3.2 Crohns sykdom

Tabell 7 Bivirkninger CD

	Ja eller mulig	Nei
Bivirkning, antall pasienter	17 (19%)	72 (81%)
Infusjonsreaksjon, antall pasienter	5 (6%)	84 (94%)
Senreaksjon, antall pasienter	12 (13%)	77 (87%)

Symptomene observert ved infusjonsreaksjoner har vært kvalme, klem i bryst, pustebesvær, hevelse og rubor, kløe og svimmelhet. Kun en pasient har hatt en sannsynlig straksallergisk reaksjon med urtikarielt utslett, pustebesvær og påvirket kretsløp.

Flere pasienter har 3-8 dager etter en infusjon hatt symptomer som feber, hodepine, kvalme, ubehag, smerter i ledd og muskulatur og rubor med forskjellig lokalisasjon. Dette er blitt oppfattet som sikre eller mulige senreaksjoner til infliximab. En pasient utviklet en arytmi episode som ikke ble nærmere karakterisert enn mulig hyppige VES. Denne pasienten har imidlertid fått tallrike nye infusjoner senere uten at det er blitt registrert andre hjertearytmier enn enkelte VES som er tilstede i perioder helt uavhengig av behandling med infliximab. Av infeksjoner fikk en pasient kompliserende glutealabscess til fistulerende sykdom. To pasienter har hatt infeksjoner med Epstein-Barr virus. En pasient med Crohn kolitt har fått behandling for suprainfeksjon med cytomegalovirus og en annen pasient ble smittet med varicella under pågående behandling med infliximab og utviklet et uttalt sykdomsbilde som nødvendiggjorde sykehusinnleggelse og antiviral behandling. Det har ikke vært observert malignitetsutvikling.

4.4 Effekt

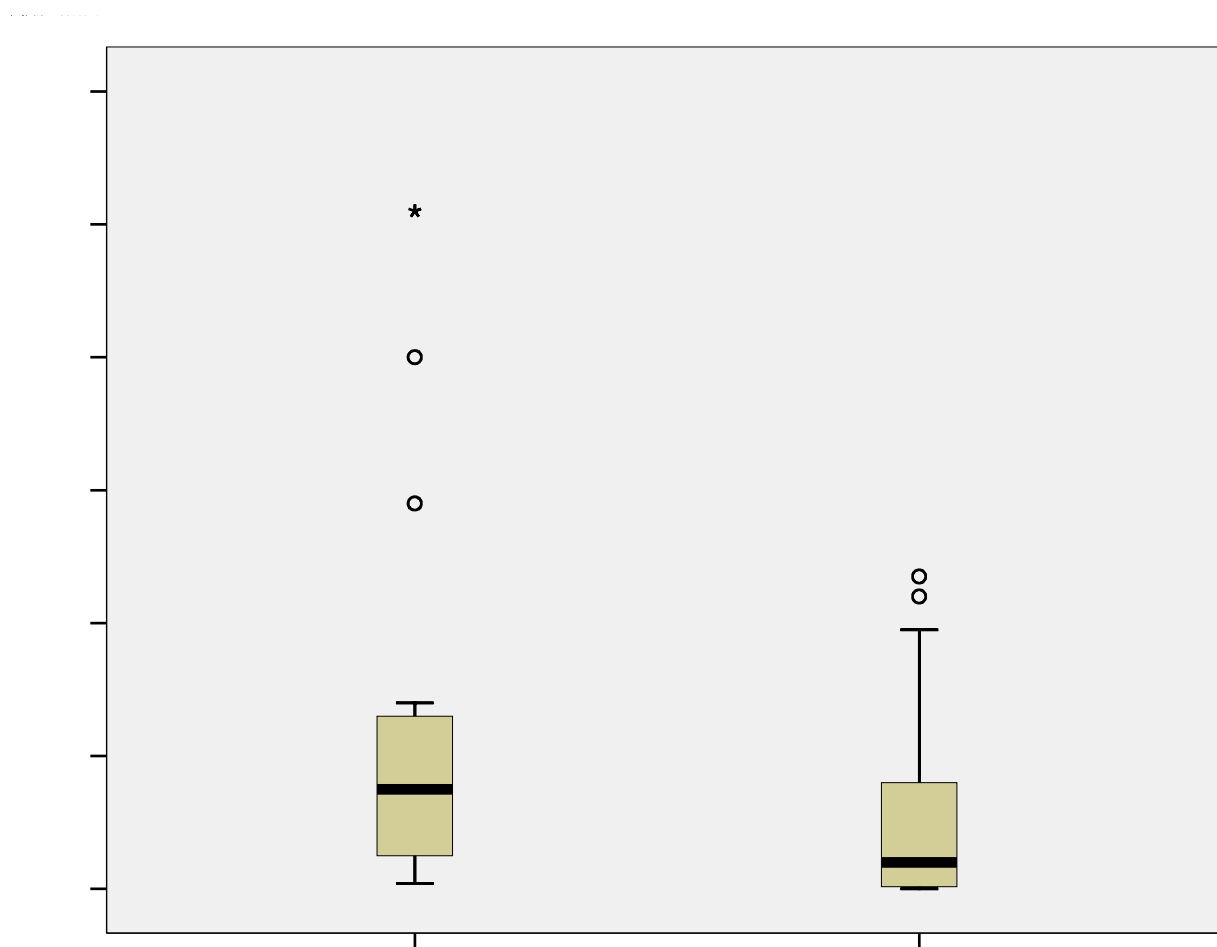
Hovedmål for oppgaven er vurdering av effekt. Alle innhentede verdier blir ikke presentert.

4.4.1 Ulcerøs kolitt

Tabell 8 CRP-verdier UC (mg/l)

	Gjennomsnitt	Median	95% konfidensintervall	p-verdi
CRP før	24,0	15		

CRP etter	11,5	4		
CRP endring	-14,3	-12	(2,2 – 26,5)	0,024



Figur 1 CRP-verdier (mg/l) pasienter med UC før og 2 uker etter første infusjon med infliximab. Boksenes utstrekning er fra 25- til 75-percentil, median er markert. Haker viser 10/90 percentil feilmargin. Sterkt avvikende verdier er markert. P-verdi < 0,024.

Tabell 9 Andre labverdier UC

	Før (mean)	Etter (mean)	Endring (mean)	95% konfidensintervall endring	p-verdi
Hb (g/dl)	11,9	12,3	0,4	(-0,3 – 1,1)	0,26
Albumin (g/l)	34,7	36,7	2,0	(-0,04 – 3,9)	0,054
Trombocytter (10 ⁹ /l)	327	309	-18	(-42 – 5)	0,12

Tabell 10 Gruppering calprotectinverdier UC. Normal: 0-49 mg/kg, lett forhøyet 50-249 mg/kg, moderat forhøyet 250-999 mg/kg, sterkt forhøyet 1000 mg/kg og høyere.

	Antall	Normal	Lett forhøyet	Moderat forhøyet	Sterkt forhøyet
0 uker	16	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)	13 (81%)

2 uker	11	3 (27%)	2 (18%)	2 (18%)	3 (27%)
4 uker	9	2 (22%)	0 (0%)	3 (33%)	4 (44%)
8 uker	12	4 (33%)	3 (25%)	0 (0%)	5 (42%)
12 uker	8	2 (25%)	3 (38%)	1 (13%)	2 (25%)
6 mnd	8	3 (38%)	1 (13%)	2 (25%)	2 (25%)

Ved bruk av Wilcoxons test for ikkeparametriske variabler, blir p-verdi for endring av gruppering fra 0 uker til 2 uker 0,038 og fra 0 uker til 6 mnd. 0,024.

Tabell 11 Subjektiv effekt og totalvurdering av behandlingsrespons UC

Subjektiv effekt	Ja		Nei
Antall pasienter	14 (74%)		5 (26%)
Behandlingsrespons	God	Delvis	Ingen
Antall pasienter	10 (53%)	4 (21%)	5 (26%)

4.4.2 Crohns sykdom

Tabell 12 CRP-verdier CD (mg/l)

	Gjennomsnitt	Median	95% konfidensintervall	p-verdi
CRP før	32,7	18		
CRP etter	11,6	2,8		
CRP endring	-18,9	-10	(-27 – -10,7)	< 0,001

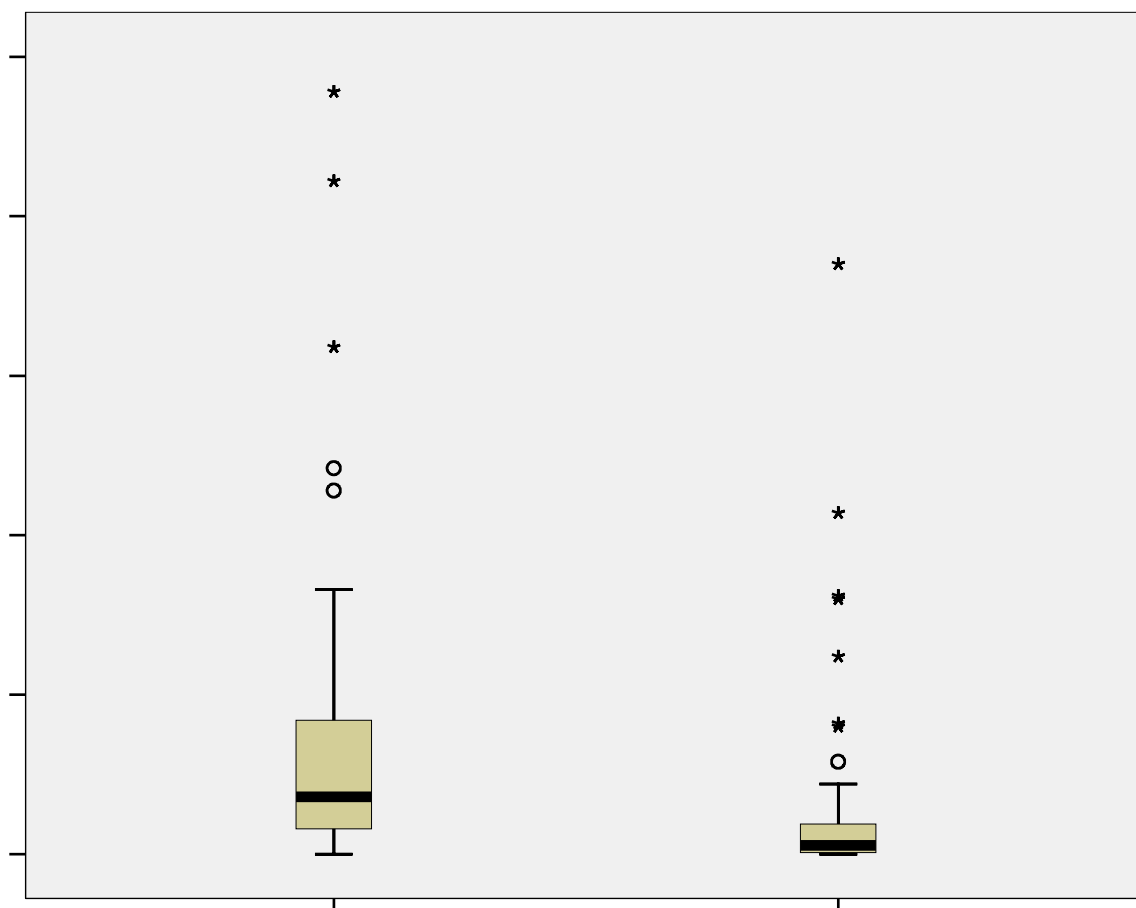
Tabell 13 Andre labverdier CD

	Før (mean)	Etter (mean)	Endring (mean)	95% konfidensintervall endring	p-verdi
Hb (g/dl)	12,5	12,6	0,15	(-0,04 – 0,34)	0,121
Albumin (g/l)	37,3	38,5	1,2	(0,3 – 2,0)	0,008
Trombocytter (10 ⁹ /l)	356	317	-39	(-57 – 21)	< 0,001

Tabell 14 Gruppering calprotectinverdier CD. Normal: 0-49 mg/kg, lett forhøyet 50-249 mg/kg, moderat forhøyet 250-999 mg/kg, sterkt forhøyet 1000 mg/kg og høyere.

	Antall	Normal	Lett forhøyet	Moderat forhøyet	Sterkt forhøyet
0 uker	65	0 (0%)	5 (8%)	22 (34%)	38 (58%)
2 uker	42	5 (12%)	11 (26%)	15 (36%)	11 (26%)
4 uker	40	3 (8%)	11 (28%)	21 (53%)	5 (13%)
8 uker	38	5 (13%)	14 (37%)	9 (24%)	10 (26%)
12 uker	44	4 (9%)	11 (25%)	21 (48%)	8 (18%)
6 mnd	46	10 (22%)	12 (26%)	11 (24%)	13 (28%)

Ved bruk av Wilcoxons test for ikkeparametriske variabler, blir p-verdi for endring av gruppering fra 0 uker til 2 uker < 0,001 og fra 0 uker til 6 mnd. < 0,001.



Figur 2 CRP-verdier (mg/l) pasienter med CD før og 2 uker etter første infusjon med infliximab. Boksenes utstrekning er fra 25- til 75-percentil, median er markert. Haker viser 10/90 percentil feilmargin. Sterkt avvikende verdier er markert. P-verdi < 0,001.

Tabell 15 Subjektiv effekt og vurdering av totalrespons CD

Subjektiv effekt	Ja		Nei
Antall pasienter	75 (84%)		14 (16%)
Behandlingsrespons	God	Delvis	Ingen
Antall pasienter	60 (67%)	15 (17%)	14 (16%)

5 Diskusjon

Utgangspunktet for oppgaven var en vurdering av effekt: er infliximab god behandling for IBD-pasienter med tanke på sykdomsaktivitet? I tillegg har det blitt hentet inn data for bivirkninger.

5.1 Metoder

Undersøkelsen er retrospektiv og kun basert på data fra pasientjournal. Dette har medført at all ønskelig informasjon ikke er tilgjengelig samt at informasjonsmengden varierer fra pasient til pasient.

Arbeidet startet med å bestemme innhold i databasen for å gjøre informasjonsinnhenting mest mulig effektiv. Ved gjennomgang av databasen i etterkant, er det tydelig at det er flere punkter som burde ha vært med:

- Hvor mange har måttet øke behandlingsdose for å opprettholde effekt?
- Hvor mange har måttet få infusjoner med kortere intervaller?
- Hvor mange som har rapportert bivirkninger har blitt reinfundert med/uten suksess?
- Hvor mange får fortsatt infliximabinfusjoner ved vedlikeholdsbehandling?
- Hvor mange med fistulerende CD har fått fistellukking?
- Hvor mange var inneliggende ved behandlingsoppstart?

5.2 Resultater

Effekt måles best ved randomiserte, dobbeltblindete studier der pasienter tilfeldig fordelt får behandling med enten aktivt virkestoff eller placebo/annen behandling. Denne undersøkelsen er derimot en retrospektiv kohortundersøkelse.

Det har vært vanskelig å finne gode verdier for vurdering av effekt. Indekser for sykdomsaktivitet er utviklet (for eksempel CDAI), men i en retrospektiv undersøkelse finnes det ikke nok informasjon tilgjengelig i pasientjournalene til at disse kan brukes. Dersom man hadde laget en prospektiv kohortstudie, ville datatilgangen gjennom hele undersøkelsen blitt sikret og vurderingen blitt enklere.

Effekt har dermed blitt vurdert på grunnlag av blodprøver, avføringsprøver, endoskopifunn og en generell klinisk vurdering. Indirekte kan også antall infusjoner brukes som et mål på effekt. Det er lite sannsynlig at en pasient vil få multiple behandlinger dersom han/hun ikke har hatt effekt av de første eller pasienten har opplevd alvorlige bivirkninger. I studier angis dette som ”medikamentoverlevelse”.

Av objektive data er blodprøvene tatt regelmessig ved hver behandling og er tilgjengelige for de aller fleste pasienter. Endoskopiske undersøkelser og innsending av avføringsprøver er avhengig av pasientmotivasjon. Dette kan være opphav til bias i tilgjengelig informasjon¹¹.

Blodprøvene er tatt før behandlingsoppstart og to uker etter første infusjon. Dette gir et inntrykk av behandlingseffekt på kort sikt. Avføringsprøvene skal totalt dekke en periode over 6 måneder og gir dermed en objektiv vurdering av effekt både på kort og litt lengre sikt. Endoskopi etter behandlingsoppstart har i de fleste tilfeller kun vært indisert ved manglende klinisk respons.

UC og CD presenteres og vurderes hver for seg. Det hadde også vært mulig med flere andre inndelinger av innsamlet informasjon, for eksempel etter kjønn, etter behandlingsstrategi eller etter behandlingsindikasjon ved CD.

¹¹ Når man føler seg frisk, er det lett at motivasjonen for videre utredning faller. Dette er aktuelt for ubehagelige undersøkelser som koloskopi, men avføringsprøver kan også være noe man kvier seg for å ta.

5.2.1 Demografi

Det er betydelig flere pasienter med CD enn UC som inngår i studien. Kjønnssfordelingen er både for UC og CD tilnærmet lik (jfr. Tabell 1 og Tabell 2). Median alder ved diagnose er for UC 28 år, for CD 23 år, median tid fra diagnose til første behandling er for UC 2 år og for CD 5 år. Denne forskjellen i tid fra diagnose til behandling kan være relatert til at de første pasientene som fikk behandling alle hadde alvorlig, intraktable CD, mens man etter hvert har gått over til å bruke infliximab på et tidligere tidspunkt i sykdomsforløpet. De fleste pasienter med UC har fått sin første infusjon sent i perioden.

12 av 19 (63%) (jfr. Tabell 1) pasienter med UC hadde totalkolitt. Ved UC er sykdommens alvorlighetsgrad ofte relatert til utbredning. Det høye antallet med totalkolitt blant våre pasienter er derfor en konsekvens at de som har fått behandling med infliximab har et alvorlig sykdomsbilde.

41 av 89 (46%) pasienter med CD hadde penetrerende sykdom, 23 (26%) strikturerende mens 25 (28%) hadde ikke-strikturerende/ikke-penetrerende (jfr. Tabell 2). Andelen med penetrerende sykdom er høyere enn hva man finner i et tilfeldig utvalg pasienter med CD.

Informasjon har blitt hentet inn for å kunne dele inn pasienter med CD etter Wien-klassifiseringen (jfr. Tabell 3). Fra dette kan man eventuelt identifisere pasientundergrupper som responderer godt eller dårlig på behandling. Dette er ikke gjort i denne undersøkelsen.

5.2.2 Behandling

Det er både for UC og CD en overvekt av pasienter som får episodisk behandling i forhold til vedlikeholdsbehandling (jfr. Tabell 4 og Tabell 5). Indikasjon for behandling ved CD var for 21 pasienter (24%) fistler, som utgjør ca. halvparten av pasienter med penetrerende sykdom.

Antall infusjonsbehandlinger er høyere for CD enn for UC både for episodisk og kontinuerlig behandlingsregime. En forklaring på dette er at behandling startet tidligere for pasienter med CD, og pasienter på vedlikeholdsbehandling har dermed kunnet motta flere infusjoner. Noen pasienter har initialt startet med episodisk behandling for siden å skifte over til kontinuerlig. Da undersøkelsen fokuserer på de første 6 mnd. etter behandlingsoppstart, er disse med i gruppen for episodisk behandling.

Innhentede opplysninger om forbehandling og tilleggsbehandling er mangelfulle og presenteres ikke.

5.2.3 Bivirkninger

Av totalt 108 pasienter som inngår i studien, har 20 (19%) opplevd sikker eller mulig bivirkning. Dette er et noe høyere antall enn Mayo-undersøkelsen rapporterte [12]. Det har ikke vært noen alvorlige infeksjoner med opportunistiske bakterier eller malignitetsutvikling i pasientmaterialet. Noen pasienter har hatt serum sykdom-aktig symptom-bilde med utslett, feber, uvelhet og artralgi. Én pasient har hatt straksallergisk reaksjon under infusjonen.

De fleste av pasientene som har opplevd bivirkning har blitt reinfundert ukomplisert etter mer omfattende forbehandling (antihistaminer) samt lavt initialt infusjonstempo og nøye overvåking under infusjonen.

5.2.4 Effekt

Alle pasienter som har fått behandling er inkludert, og all informasjon som var mulig å oppdrive er tatt med i de statistiske beregningene. Dette gjør at en del variabler for effektvurdering er vanskelige å tolke. Noen grunner til dette er at pasienter kan ha alvorlige kroniske sykdommer som påvirker labverdier, at pasienter kan ha samtidig akutt sykdom (for eksempel infeksjoner) og at variasjon i tilgjengelig informasjon mellom pasientene kan gi resultatbias.

Måling av calprotectin i avføring er en god indikator for aktivitet av tarmsykdom. Det er innhentet calprotectinverdier for årene 1999-2006. Rutinene for analyser har blitt endret underveis: ulike laboratorier har blitt brukt, analysemetoden har blitt endret, man har begynt å fortynne prøver som viser verdier over 1250 mg/ml. For å kunne sammenligne sykdomsaktivitet, er det derfor valgt å se på grupperte verdier (jfr. 4.4.1) heller enn de absolutte tallverdiene.

I resultatdelen er det inkludert verdier for CRP, Hb, albumin, trombocytter, calprotectin samt pasientens vurdering av effekt og total behandlingsrespons. Endoskopifunn er ikke inkludert grunnet mistenkt bias.

CRP faller signifikant både for CD og UC (jfr. Tabell 8 og Tabell 12). Endring i grupperte calprotectinverdier er også signifikant både for UC og CD (jfr. Tabell 10 og Tabell 12). Endring i albumin og trombocytter er signifikant for CD, men ikke for UC. Hb viser ingen signifikant endring for noen av gruppene (jfr. Tabell 9 og Tabell 13).

Signifikant fall i CRP og calprotectin for UC og CD er gode markører for redusert sykdomsaktivitet. De signifikante endringene for albumin (stigende) og trombocytter (fallende) for CD er små og av usikker betydning.

5.3 Konklusjon og forslag til videre undersøkelser

Vedlikeholdsbehandling etter den intensive oppstartsfasen (jfr. 3.4), koster i Norge i dag for en normalvektig pasient ca 165 000 kr/år i rene medikamentkostnader¹². I tillegg kommer kostnader i forbindelse med innleggelser for behandling og prøvetaking. Dette er en betydelig kostnad som må rettferdiggjøres ut fra en positiv endring i individuelle faktorer som livskvalitet¹³ og samfunns- og sosialmedisinske aspekter som arbeidsførhet på kort og lang sikt samt anslag over totale antatte kostnader ved annen behandling (medikamenter, kirurgisk behandling, sykehusinnleggelser). Dette regnestykket har blitt vurdert internasjonalt av kliniske spesialister uten at man har oppnådd konsensus over hva som er det riktige valg [21-23].

Ved ubehandlet eller utilstrekkelig behandlet IBD, vil ukontrollert inflammasjon føre til vevsskade og kompliserende forløp. Hvis man tidlig etter diagnose går inn med mer effektiv behandling ("Top-down approach"), kan slik negativ utviklingen forhindres. Sykdomsforløpet med symptomer, komplikasjoner og nødvendig behandling kan dermed endres over tid [24]. Denne behandlingstilnærmingen vil være spesielt aktuell dersom man tidlig etter

¹² Infusjon hver 8. uke gir 6,5 infusjoner/år. Antar kroppsvekt 75 kg. Behandlingsdose 5 mg/kg kroppsvekt medfører 4 ampuller a 100 mg/infusjon. Totalt 26 ampuller/år. Kost/ampulle 6385 kr [25].

¹³ Her brukt som et "sekkebegrep" inneholdende fysisk og psykisk velvære, fravær av plager, funksjonsnivå og mulighet for selvrealisering som er spesielt viktig for yngre pasienter i en formativ livsfase.

diagnostisering ville være i stand til å identifisere pasienter med høy risiko for alvorlig sykdomsforløp. Dette kan bli virkelig, for eksempel ved utvikling av genprøver.

Resultatene fra denne undersøkelsen viser kort resymert at behandling med infliximab ved IBD har god effekt vurdert ved objektive parametere som CRP og calprotectin samt subjektive verdier som pasientens egenvurdering og generell klinisk vurdering. Det har samtidig vært observert få alvorlige bivirkninger. Både for UC og CD har 70-80% av pasientene god eller delvis respons på behandlingen. En faktor som både er en styrke og en svakhet ved undersøkelsen er at samtlige pasienter som har fått behandling er inkludert. Styrken er naturlig nok at man får et totalbilde av behandlingen, svakheten er at analyser blir vanskeligere enn ved undersøkelser på selekterte pasientgrupper.

Det ville vært interessant å følge opp studien med en prospektiv undersøkelse der man har kontroll over tilgjengelige data. Spesielt ville jeg gjerne foretatt en undersøkelse på infliximab eller annen anti-TNF- α behandling som førstevalg ved debuterende IBD hos unge pasienter med hensyn på sykdomsforløp, livskvalitet og funksjonsnivå.

6 Litteraturhenvisninger

- 1 Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, *et al*: Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996, 39(5): 690-7.
- 2 Moum B, Ekbom A, Vatn MH. *et al*: Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997, 40(3): 328-32.
- 3 Yang H, McElree C, Roth MP, *et al*: Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993, 34: 517-524.
- 4 Beckly JB, Ahmad T, Jewell DP: The role of genetics in inflammatory bowel disease. In: Jewell DP, Mortensen NJ, Steinhart AH, Pemberton JH, Warren BF (eds): *Challenges in Inflammatory Bowel Disease*. ISBN 978-1-4051-2234-4, Blackwell Publishing, Malden, Oxford, Carlton 2006, pp 14-32
- 5 Friedman S, Blumberg RS: Inflammatory bowel disease. In: Braunwald, E, Fauci AS, Kasper DL, *et al* (eds): *Harrison's Principles of internal medicine* 15th edition. ISBN 0-07-007272-8, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 1679-92.
- 6 Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, *et al*: A simple classification of Crohn's disease: Report of the working party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases* 2000, 6(1): 8-15.
- 7 Sellin JH, Pasricha PJ: Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* 11th edition. ISBN 0-07-42280-3, McGraw-Hill, New York 2006, pp 1009-20.
- 8 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ: *Rang and Dale's pharmacology* 6th edition. ISBN 978-0-443-06911-6. Churchill Livingstone Elsevier 2007.
- 9 Van Deventer SJ: Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997, 40: 443-448.
- 10 Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, *et al*: Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003, 124: 1774-85.

- 11 D'Haens G: The optimal use of infliximab in Crohn's disease. In: Jewell DP, Mortensen NJ, Steinhart AH, Pemberton JH, Warren BF (eds): Challenges in Inflammatory Bowel Disease. ISBN 978-1-4051-2234-4, Blackwell Publishing, Malden, Oxford, Carlton 2006, pp 213-220.
- 12 Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, *et al*: The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004, 126: 19-31.
- 13 Gassull MA: Steroids or nutrition? In: Jewell DP, Mortensen NJ, Steinhart AH, Pemberton JH, Warren BF (eds): Challenges in Inflammatory Bowel Disease. ISBN 978-1-4051-2234-4, Blackwell Publishing, Malden, Oxford, Carlton 2006, pp 194-205
- 14 Alun Jones V, Dickinson RJ, Workman E, *et al*: Crohn's disease: maintenance of remission by diet. *Lancet* 1985, 326:177-180.
- 15 O'Morain C, Segal AW, Levi AJ: Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled study. *Br Med J* 1984, 228: 1859-62.
- 16 Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, *et al*: Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996, 334: 1557-60.
- 17 [Anonymous]: National digestive diseases information clearinghouse: Crohn's Disease. [Online]. Available from: <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/crohns/>. 2006. Accessed 2007 September 13th.
- 18 Best WR, Beckett JM, Singleton JW: Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979, 77:843-846.
- 19 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al*: Maintenance therapy for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002, 359:1541-49.
- 20 Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J, *et al*: Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997, 58: 176-80
- 21 Lichtenstein GR: Infliximab: Lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005, 100: 1433-35.
- 22 Loftus EV: "Lifetime use" is an awfully long time. *Am J Gastroenterol* 2005, 100: 1435-38.
- 23 Hanauer SB: Lifetime channeling of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005, 100: 1438-39.
- 24 Panaccione R: Top-down vs Step-up therapy in Crohn's disease: What does the evidence say? [Online]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/560005>. 2007. Accessed 2007 August 29th.
- 25 [Anonymous]: Felleskatalogen. [Online]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/>. 2007. Accessed 2007 September 13th.